

## **Nicht tot zu kriegen**

Ursache für besondere Bösartigkeit mancher Tumoren entschlüsselt

Bestimmte Krebserkrankungen lassen sich anfangs gut mit Bestrahlung oder Chemotherapie bekämpfen, sprechen mit der Zeit aber zunehmend schlechter auf die Behandlung an. Wie Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum nun herausgefunden haben, liegt die Ursache dieser so genannten Therapieresistenz in zahlreichen Defekten des genetischen Selbstvernichtungsprogramms der Krebszellen

Selbstmord als natürliche Notbremse

Die molekularen Ursachen der Therapieresistenz haben Privatdozentin Dr. Ingrid Herr und Professor Peter Kramer vom Deutschen Krebsforschungszentrum sowie Professor Klaus-Michael Debatin von der Kinderklinik Ulm erstmals im Detail untersucht. Zusammen mit Stella Okouoyo, Dr. Jürgen Mattern und weiteren Heidelberger Kollegen bestätigten sie, was bereits seit längerer Zeit vermutet wird: Bei therapieresistenten Tumorzellen ist der Selbsterstörungsmechanismus gestört, der allen Körperzellen genetisch einprogrammiert ist. Als eine Art natürliche Notbremse dient dieses Selbstmordprogramm dazu, geschädigte Zellen zu beseitigen, bevor sie zu hemmungslos wuchernden Krebszellen entarten können. Auch Krebstherapien nutzen diesen Mechanismus, indem sie Tumorzellen durch Bestrahlung oder Chemotherapeutika schädigen und dadurch in den Selbstmord treiben.

Mäuse als Krebspatienten

Da sich die molekularen Mechanismen der Therapieresistenz nicht an Patienten studieren lassen, pflanzten die Krebsforscher Mäusen menschliches Lungentumorgewebe unter die Haut und untersuchten an diesem Modell, wie sich wiederholte Chemotherapie auf die Tumoren auswirkt. Erwartungsgemäß starben zunächst viele Tumorzellen ab, doch nach mehreren Therapiezyklen wuchsen die Krebsgeschwülste immer schneller. Die Krebszellen wurden also resistent, genau wie man es von Lungenkrebspatienten kannte. Um einen Anhaltspunkt für den Resistenzmechanismus zu finden, analysierte die Forschergruppe die Aktivität von mehr als tausend Genen in den Tumorzellen. Es stellte sich heraus, dass resistente Tumorzellen ihre verhängnisvolle Überlebensfähigkeit nicht wie angenommen einem Defekt in einzelnen Selbstmordgenen verdanken. Vielmehr ist die lange Befehlskette, welche letztlich zum Selbstmord führt, an vielen Stellen gestört. Die Folge: Das Selbstmordprogramm stürzt gewissermaßen ab und die entscheidenden Komponenten am Ende des Signalwegs, so genannte Caspase-Moleküle, werden gehemmt. Durch die blockierten Selbstmord-Moleküle erlangt die Tumorzelle ihre fatale Unsterblichkeit und wird therapieresistent. Die Heidelberger Wissenschaftler vermuten, dass ihre an Lungentumoren gewonnen Erkenntnisse auch für andere Krebsformen gelten.

Therapie noch in weiter Ferne

Die Ergebnisse der DKFZ-Forscher zeigen, wo man ansetzen könnte, um die Therapieresistenz von Krebszellen zu brechen. "Unsere zukünftigen Therapiestrategien sollten nicht darauf abzielen, einzelne Fehler in der Signalkette des Selbstmordprogramms zu reparieren", sagt Ingrid Herr. "Erfolg versprechender wäre es, nur die blockierten Caspasen am Ende der Kette zu aktivieren." Theoretisch denkbar wäre zum Beispiel, intakte Versionen der Caspasen zu verabreichen, um so die zahlreichen anderen Defekte im Selbstmordprogramm zu überbrücken. Allerdings liegt die medizinische Anwendung solcher

gentherapeutischen Methoden noch in weiter Ferne. Vorher gilt es, die derzeitigen Probleme der Gentherapie zu überwinden. So ist es zurzeit nicht möglich, Gene effektiv und gezielt in menschliche Zellen einzuschleusen, ohne unter Umständen lebensbedrohliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen.

Stella Okouoyo, Kerstin Herzer, Esat Ucur, Jürgen Mattern, Peter H. Kramer, Klaus-Michael-Debatin und Ingrid Herr, Rescue of Death Receptor and Mitochondrial Apoptosis Signaling in Resistant Human NSCLC In Vivo, International Journal of Cancer, Online-Publikation (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106563366/HTMLSTART>)

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

Dr. Julia Rautenstrauch  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2854  
F: +49 6221 42 2968